

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT
(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

REC'D 30 MAR 2004

WIPO PCT
siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen
vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/PEA/416)



Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts PSTWH209wo	WEITERES VORGEHEN	
Internationales Aktenzeichen PCT/CH 03/00013	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 14.01.2003	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 21.01.2002
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L27/34		
Anmelder STRAUMANN HOLDING AG et al.		

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 5 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.

☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

- Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:
 - ☒ Grundlage des Bescheids
 - ☐ Priorität
 - ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
 - ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
 - ☒ Begründete Feststellung nach Regel 66.2 a)ii) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
 - ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
 - ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
 - ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

Datum der Einreichung des Antrags 21.06.2003	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 29.03.2004
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Schnack, A Tel. +49 89 2399-8149 

I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17):*

Beschreibung, Seiten

1, 3-20	in der ursprünglich eingereichten Fassung
2	eingegangen am 13.01.2004 mit Schreiben vom 13.01.2004

Ansprüche, Nr.

5 (Teil), 6-26	eingegangen am 06.09.2003 mit Schreiben vom 04.09.2003
1-4, 5 (Teil)	eingegangen am 13.01.2004 mit Schreiben vom 13.01.2004

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um:

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/CH 03/00013

5. ☒ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen.)

siehe Beiblatt

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

- | | |
|--------------------------------|--|
| 1. Feststellung | |
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche none
Nein: Ansprüche 1-26 |
| Erfinderische Tätigkeit (IS) | Ja: Ansprüche none
Nein: Ansprüche 1-26 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) | Ja: Ansprüche: 1-26
Nein: Ansprüche: none |

2. Unterlagen und Erklärungen:

siehe Beiblatt

Es wurde im schriftlichen Verfahren auf die folgenden Dokumente verwiesen:

D1: EP 0 388 576
D2: WO 01/85068
D3: DE 199 49 890
D4: WO 00/44305
D5: US 6,214,049
D6: EP 0 806 212
D7: WO 95/28973
D8: WO 00/72777
D9: WO 96/16611

I. Basis

Bemerkungen gemäß Regel 70(2)c PCT:

Die Änderung von "...daß die Metalloberfläche im Osteointegrationsbereich.." zu "...daß die Oberfläche im Osteointegrationsbereich.." kann nicht erlaubt werden da die ursprüngliche Fassung, die die vorliegenden Belegungsdichte beschreibt, sich ausschliesslich auf Metalloberflächen bezieht, (Seite 12, im letzten Satz des ersten Abschnitts).

Welche "Metalloberfläche" ist gemeint? Die Einleitung des Anspruchs 1 definiert keine Metalloberfläche, sondern einen biokompatiblen Werkstoff. Anspruch 3 definiert einen keramischen Werkstoff, der wahrscheinlich zerstört werden würde, sollte das Verfahren gemäß Anspruch 5 darauf durchgeführt werden.

Das Patentdokument EP 0 388 575, das auf Seite 18 zitiert ist, sollte ebenso korrigiert werden, (EP 0 388 576 ist gemeint).

Sektion V

Neuheit

Bemerkungen gemäß Artikel 33(2) PCT:

Die Erfindung liegt angeblich darin, daß nur ein Teil von der Oberfläche mit Polypeptid beschichtet ist, und die verbleibende Oberfläche im Osteointegrationsbereich teilweise hydroxyliert ist. Eine solche Hydroxylisierung ist durch eine chemische Ätzung der

Oberfläche erreichbar, (siehe vorliegenden Anspruch 5), und die erfindungsgemäße teilweise Beschichtung wird dadurch erreicht, daß man das Implantat einfach in eine wäßrige Peptidlösung taucht, (siehe Beispiel 1).

D3 offenbart ein Verfahren, wobei ein Titanimplantat geätzt wird und danach mit einem biomorphologischen Protein beschichtet wird. D3 offenbart zwar nicht explicit die dadurch erreichte Belegungsdichte. Es scheint aber, daß das Verfahren gemäß D3 unvermeidlich zu einem beschichteten Implantat gemäß die vorliegenden Ansprüche führt, weil die Verfahrensschritte die gleichen sind.

Erfinderische Tätigkeit

Bemerkungen unter Artikel 33(3) PCT:

Der Verfahren gemäß Anspruch 5 ist bekannt, (D1). Der einzige Unterschied zwischen D1 und der vorliegende Anmeldung ist die Beschichtung des Implantats. Eine derartige Beschichtung beruht nicht auf einer erfinderischen Tätigkeit, weil es bereits bekannt ist Implantate mit diesen Peptide zu beschichten, (siehe z.B. D2, D3, und D5-D9).

Das Merkmal "derart belegt ist, daß die Metalloberfläche zu 5%-70%, vorzugsweise zu 8%-58% unter insbesondere etwa 8%-20% bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche mit einer monomolekularen Schicht bedeckt ist", scheint nicht als Unterscheidungsmerkmal dienen zu können, weil es scheint daß auch gemäß den Stand der Technik nur eine teilweise Beschichtung erreicht wird, (siehe z.B. D3 als oben erwähnt). Außerdem ist es nicht gezeigt worden, daß dieses Merkmal vorteilhafte Eigenschaften darstellt, welche nicht schon vorher gemäß den Stand der Technik erreicht waren.

Es scheint somit, daß die vorliegende Anmeldung nicht auf einer erfinderischer Tätigkeit beruht.

Gewerbliche Anwendbarkeit

Bemerkungen gemäß Artikel 33(4) PCT:

Die vorliegende Ansprüche scheinen die Erfordernisse des Artikels 33(4) PCT zu erfüllen.

Patentansprüche

1. Osteogenes Implantat aus einem bio-kompatibelen Werkstoff, dadurch gekennzeichnet, dass die Oberfläche ^{im Osteointegrationsbereich} mit einem Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder einem Gemisch solcher Verbindungen, ~~zumindest teilweise derart belegt ist,~~ dass die ^{im Osteointegrationsbereich} Metalloberfläche zu 5%-70%, vorzugsweise zu 8%-50% und insbesondere etwa 8%-20% bezogen auf die maximale Belegung der Metalloberfläche ^{im Osteointegrationsbereich} mit einer monomolekularen Schicht bedeckt ist und die verbleibende Oberfläche im Osteointegrationsbereich zumindest teilweise hydroxyliert ist.
2. Osteogenes Implantat nach Anspruch 1 mit verbesserten Osteointegrationseigenschaften, wobei dieses Implantat aus Titanmetall oder einer Titanbasislegierung besteht und zumindest teilweise eine aufgerauhte Oberfläche aufweist, wobei diese Oberfläche im hydroxylierten Zustand mit einem Polypeptid, ausgewählt aus der Gruppe der Transforming Growth Factors (TGF) und Systemic Hormons oder einem Gemisch solcher Verbindungen, zumindest teilweise belegt ist.
3. Osteogenes Implantat nach Anspruch 1, wobei dieses Implantat einen keramischen Werkstoff, insbesondere eine Oxidkeramik beinhaltet.
4. Implantat nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass dieses aus einer Titan/Zirkonlegierung, besteht, welche gegebenenfalls zusätzlich Niob, Tantal oder andere gewebeverträgliche metallische Zusätze enthält.
5. Implantat nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass dieses eine Makrorauigkeit sowie eine der Makrorauigkeit überlagerte Mikrorauigkeit aufweist, wobei die Mikrorauigkeit durch chemische Ätzung der Oberfläche

stigkeit merklich verbesserten Knochen-Implantat-Verbund ergeben.

In EP 0 388 575⁶ wird deshalb vorgeschlagen, auf der Implantatoberfläche in einem ersten Schritt mittels Sandstrahlen eine Makrorauigkeit aufzubringen und diese anschliessend mittels Behandlung in einem Säurebad mit einer Mikrorauigkeit zu überlagern. So kann die Implantatoberfläche mittels Sandstrahlen aufgeraut und anschliessend mit einem Aetzmittel, z.B. Fluorwasserstoffsäure oder Chlorwasserstoffsäure/Schwefelsäuregemisch behandelt werden. Die so mit einer definierten Rauigkeit versehene Oberfläche wird dann mit Lösungsmitteln und Wasser gereinigt und einer Sterilisationsbehandlung unterzogen.

Der chemische Zustand der Oberfläche von Titan und Titanbasislegierungen ist komplex. Es wird davon ausgegangen, dass die Oberfläche von Titanmetall in Luft und Wasser spontan oxydiert und dass dann an der Oberfläche, das heisst in der äussersten Atomschicht des Oxids, eine Reaktion mit Wasser stattfindet, wobei Hydroxylgruppen gebildet werden. Diese, Hydroxylgruppen enthaltende, Oberfläche wird in der Literatur als "hydroxylierte" Oberfläche bezeichnet. Siehe H.P. Boehm, Acidic and Basic Properties of Hydroxylated Metal Oxide Surfaces, Discussions Faraday Society, Vol. 52, 1971, pp. 264-275.

Es wurde nun gefunden, dass eine hydroxylierte Oberfläche von an der Oberfläche oxydiertem Titanmetall oder oxydierter Titanbasislegierung biologisch wirksame Eigenschaften aufweist, da der metallische Fremdkörper sich mit dem Knochengewebe kraftschlüssig verbindet, das heisst osteointegriert. Es hat sich überraschenderweise gezeigt, dass eine solche hydroxylierte und biologisch wirksame Oberfläche ihre Wirksamkeit über eine längere Zeitspanne behält und erheblich schneller mit der Knochensub-

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference PSTWH209wo	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/CH2003/000013	International filing date (day/month/year) 14 January 2003 (14.01.2003)	Priority date (day/month/year) 21 January 2002 (21.01.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/34, A61F 2/30, A61C 8/00, C07K 14/51		
Applicant STRAUMANN HOLDING AG		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet. <input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>2</u> sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21 June 2003 (21.06.2003)	Date of completion of this report 29 March 2004 (29.03.2004)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/CH2003/000013

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1,3-20, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages 2, filed with the letter of 13 January 2004 (13.01.2004)
- ☒ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 5 (in part of), 6-26, filed with the letter of 04 September 2003 (04.09.2003)
1-4, 5 (in part of) 13 January 2004 (13.01.2004)
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☒ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of *(Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.)*:

Observations under PCT Rule 70(2)(c):

The amendment according to which the phrase "... that the metal surface in the osteointegration region ..." is changed to "... that the surface in the osteointegration region ..." is not admissible because the original version, which describes the present coating density, refers exclusively to metal surfaces (page 12, last sentence of paragraph 1).

Furthermore, it is not clear what is meant by "metal surface". The preamble of claim 1 does not define a metal surface but a biocompatible material. Claim 3 defines a ceramic material, which would probably be destroyed if the method according to claim 5 were to be performed thereon.

The reference to document EP 0 388 575, cited on page 18, should likewise be corrected, to EP 0 388 576.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/CH 03/00013

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-26	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-26	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-26	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

In the written procedure reference is made to the following documents:

D1: EP 0 388 576
D2: WO 01/85068
D3: DE 199 49 890
D4: WO 00/44305
D5: US 6,214 049
D6: EP 0 806 212
D7: WO 95/28973
D8: WO 00/72777
D9: WO 96/16611.

Novelty

Observations under PCT Article 33(2).

The invention allegedly lies in the fact that only a part of the surface is coated with polypeptide and the remaining surface in the osteointegration region is partly hydroxylated. A hydroxylation of this kind can be achieved by chemical etching of the surface (see present claim 5) and the partial coating according to the invention is obtained by simply dipping the implant into an aqueous

peptide solution (see example 1).

Document D3 discloses a method according to which a titanium implant is etched and then coated with a biomorphological protein. Although document D3 does not explicitly disclose the resulting coating density, it would appear that the method according to D3 invariably leads to a coated implant according to the present claims because the method steps are the same.

Inventive step

Observations under PCT Article 33(3):

The method according to claim 5 is known (D1). Document D1 differs from the present application only in the coating of the implant. A coating of this kind does not involve an inventive step because the coating of implants with these peptides is already known (see, for example, D2, D3 and D5-D9).

The feature "coated in such a way that 5% to 70%, preferably 8% to 58% and in particular approximately 8% to 20%, of the metal surface, in relation to the maximum coating of the metal surface, are coated with a monomolecular layer", appears not to be a distinguishing feature because it would appear that the prior art also achieves only a partial coating (see, for example, D3, as mentioned above). In addition, it was not disclosed that this feature has advantageous properties not previously obtained with the prior art.

The present application therefore appears not to involve an inventive step.

Industrial applicability

Observations according to PCT Article 33(4):

The present claims appear to satisfy the requirements of PCT Article 33(4).